

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 <b>A61K 9/20, 47/02, 9/52</b>	<b>A1</b>	(11) 国際公開番号 <b>WO 95/10264</b>  (43) 国際公開日 <b>1995年4月20日 (20.04.95)</b>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01675 (22) 国際出願日 1994年10月6日(06. 10. 94)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平5/254049 1993年10月12日(12. 10. 93) JP</p> <p>(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 東京田辺製薬株式会社 (TOKYO TANABE COMPANY LIMITED)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 松下智久(MATSUSHITA, Tomohisa)(JP/JP) 橋本晃雄(HASHIMOTO, Mitsuo)(JP/JP) 〒115 東京都北区赤羽北2丁目33番3号 東京田辺製薬株式会社 研究開発本部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 松山直行, 外(MATSUYAMA, Naoyuki et al.) 〒115 東京都北区赤羽北2丁目33番3号 東京田辺製薬株式会社 研究開発本部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>		
<p>(54) Title : TABLET CONTAINING ENTERIC GRANULES</p> <p>(54) 発明の名称 腸溶性顆粒含有錠剤</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A tablet containing enteric granules prepared by tableting a mixture of enteric granules containing a basis with at least one member selected from the group consisting of synthetic hydrotalcite, dried aluminum hydroxide gel, a coprecipitate of aluminum hydroxide with sodium hydrogencarbonate, aluminum magnesium hydroxide, synthetic aluminum silicate and dihydroxyaluminum aminoacetate. As compared with the conventional tablets containing coated granules, this tablet has the following advantages: the content of enteric granules is increased by using a specified filler; the basis is rapidly dispersed in the granules; the granules have drug-release ability and acid resistance comparable to those before tableting; damage to the coating is reduced; weight variation during tableting is reduced; and the tablet has a high strength. The technique of preparing a tablet having a high enteric granule content has merits of an improved administrability due to a reduced size of the tablet and the applicability to other drugs.</p>		

(57) 要約

本発明は、主薬を含有する腸溶性顆粒と、合成ヒドロタルサイト、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、水酸化アルミナ・マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテートからなる群より選ばれた1または2以上の組合せを含んだ混合物を打錠することを特徴とする腸溶性顆粒含有錠剤である。本発明により、従来の皮膜を施した顆粒を含有する錠剤に比較し、特定の賦形剤で成形し腸溶性顆粒含有率を高くでき、腸溶性顆粒への分散が速やかで、薬物溶出性及び耐酸性も打錠前の腸溶性顆粒と遜色なく、皮膜の損傷が少なく且つ打錠時の錠剤重量変動の小さな強度の高い錠剤が得られる。また、この腸溶性顆粒の含有率の高い錠剤を得る技術により、錠剤の小型化による服用性の向上、他の薬剤への応用と複数のメリットが得られる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CF	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴィエトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

## 明 細 書

## 腸溶性顆粒含有錠剤

## 5 技術分野

本発明は顆粒含有錠剤、いわゆるマルチプルユニット型錠剤に関する。さらに詳しくは腸溶性皮膜で被覆した顆粒からなる腸溶性顆粒剤をユニットとしたマルチプルユニット型錠剤に関する。

## 10 背景技術

腸溶性錠剤の製造方法としては、シングルユニット型の錠剤に腸溶性皮膜を施す方法が一般的である。しかしながら、主として胃からの排出速度に起因する体内動態のバラツキ等は主薬の薬効等に大きく影響することから、再現性の良い吸収を示し、体内動態等のばらつきが少ないマルチプルユニット型の腸溶性錠剤の必要性が認識されてきた。

しかしながら、マルチプルユニット型の腸溶性錠剤は、胃内での耐酸性が必要とされるにもかかわらず、打錠時の腸溶性顆粒の破壊により耐酸性の劣化が認められるため、バイオアベイラビリティに悪影響を与える。また、打錠時の腸溶性顆粒の破壊を防ぐため、腸溶性皮膜中に皮膜を軟化させる物質を添加した腸溶性顆粒を調製し、または腸溶性皮膜中で薬物を何らかの方法で固体分散体として腸溶性顆粒を調製し、これらに賦形剤を配合し錠剤化していた。更に腸溶性皮膜の損傷を防ぐために皮膜自体を厚くしたり、特殊加工した賦形剤等を多量に配合して製剤自体を大きくした上で打錠しなければならなかった（特開平2-138210号報、特開平3-258730号報）。また、錠剤中の腸溶性顆粒の配合割合も通常錠剤重量に対し50%から多くて70%であった。その結

果、比較的大きな錠剤となり服用しにくく、患者のコンプライアンスにも影響を与える。服用しやすい錠剤の大きさは、一般的に錠剤径が約7～8ミリである。更に、腸溶性顆粒と賦形剤の粒子径や比重等の違いにより打錠前の混合操作及び打錠時において偏析による配合比のバラツキが生じる等の問題点がある。

#### 発明の開示

本発明者らは、上記の事情に鑑み、製剤として腸溶性顆粒含有錠剤は崩壊性、分散性及び溶出性等の十分な基本的機能を有した上で、腸溶性顆粒が損傷することなしに打錠されることにより耐酸性を保持し、腸溶性顆粒の配合比のバラツキが小さく且つ服用しやすい錠剤の大きさである腸溶性顆粒含有錠剤を得ることを目的とし、鋭意検討した結果、腸溶性顆粒に製剤添加剤として、合成ヒドロタルサイト、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、水酸化アルミナ・マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム及びジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート（以上、第十二改正日本薬局方または日本薬局方外医薬品規格1993収載）からなる群より選ばれた1または2以上の組合せを含んだ混合物とを打錠することにより、耐酸性が良好で、錠剤中に占める顆粒含有率が高く、コンパクトな錠剤を製造できることを発見し、本発明を完成した。

この混合物は成形性に優れ、少量においても低い打錠圧で十分な硬度が得られ、顆粒の配合は錠剤総重量に対し75～90%が可能であり、この混合比においてこれら製剤添加剤は顆粒を被覆するように混合されるので、腸溶性顆粒との打錠前混合時のバラツキも少なく錠剤中の顆粒の均一性も確保されるものである。

本発明における主薬としては、酸により分解しやすい薬物、または薬

物による刺激等により胃内での放出が不適當な薬物であれば本来、特に限定されるものではない。例えばオメプラゾール、ランソプラゾールまたは2-(2-ジメチルアミノベンジル)スルフィニルベンズイミダゾール等のベンズイミダゾール系抗潰瘍物質、他5-メトキシ-2-[[ (4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]スルフィニル]イミダゾ[4, 5-b]ピリジン等のプロトンポンプ阻害剤等の抗潰瘍性薬物が挙げられる。腸溶性皮膜を施すための素顆粒としては、押し出し、転動造粒等一般的な造粒方法によって造られたものであれば何ら限定されない。腸溶性皮膜としてメタアクリル酸コポリマーLD、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(以上、第十二改正日本薬局方または医薬品添加物規格1993収載)等を使用できる。

腸溶性顆粒としては流動層造粒コーティング装置などを用いて腸溶性皮膜を被覆してあれば限定されるものではない。また、顆粒にコーティングする皮膜の処方中には腸溶性皮膜の処方の全量に対して15~40w/w%、好ましくは30~40w/w%の可塑剤の添加が望ましい。可塑剤としてはポリエチレングリコール(例えばマクロゴール4000、マクロゴール6000:日本薬局方十二局収載)、クエン酸トリエチル等を使用することができる。

本発明の錠剤を製造するうえで、適当な結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはポリビニルピロリドン等)、崩壊剤(架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムまたはカルボキシメチルセルロースカルシウム等)または滑沢剤(タルク、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウム等)を使用することができる。

本発明で得られた錠剤に、隠蔽もしくは防湿等を目的とした皮膜を施すことも自由である。

#### 図面の簡単な説明

- 5      第1図は、実施例1及び比較例1に関する重量偏差試験の試験結果を示した図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明を実施例をもって説明する。

- 10      なお、実施例及び比較例における錠剤物性の測定方法を下記に示す。  
・耐酸性(%)：日局1液における腸溶性顆粒からの主薬の漏出率を示した。値が低いほど酸中において安定であることを示す。

- 15      溶出試験機(富山産業(株)製・NTR-VS 3P型)を用い、回転バスケット法(100rpm)を採用した。試験液として日局1液を用い2時間行い、繰返し数は3で、その平均値をとった。

・崩壊時間(min)：服用後、製剤形態が錠剤から顆粒状態に戻るまでの時間を示す。短時間であることが望ましい。

- 20      崩壊試験器(富山産業(株)製・NT-4HS型)を用い、試験液として日局1液を用いた。状態は、錠剤が崩壊し、顆粒に分散する時間を観察した。繰返し数は6で、その平均値をとった。

・溶出時間(min)： $T_{75\%}$ (有効成分が表示量の75%まで溶出する時間)を指標とした。短時間であることが望ましい。

- 25      溶出試験機(富山産業(株)製・NTR-VS 3P型)を用い、回転バスケット法(100rpm)を採用した。試験液として日局2液を用い90分間試験し、繰返し数を3とし、その $T_{75\%}$ の平均値で比較した。

・錠剤硬度 (K p) : 錠剤を更にコーティングする場合もあるので、3 ~ 4 K p 以上の硬度が望ましい。

シュロイニゲル硬度計を用い、錠剤の径方向に加重を加え、破壊した時の加重で表した。繰返し数は10で、その平均値をとった。

5    ・摩損度試験 (個) : 日局を参考にしており、破損錠剤数は少ないのが好ましい。

錠剤摩損度試験機 (萱垣医理科工業 (株) 製) を用い試料20錠を入れ10分間回転した後、傷の生じた錠剤の個数を数えた。

・錠剤重量変動 : 一定の重量で長時間打錠できることが望ましい。

10    電子上皿天秤 (メトラー社製・HL52型) を用い、錠剤60錠の個々の重量を測定し、平均と標準偏差を求めた。

(実施例1)

精製白糖球状顆粒 (32 ~ 42<sup>#</sup>) 500 g (フロイント産業 (株) 製・登録商標ノンパレル。以下ノンパレルと略す) に遠心流動型コーティング造粒装置 (フロイント産業 (株) 製・CF-360型) を用いて 5  
15    -メトキシ-2-[[ (4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル) メチル] スルフィニル] イミダゾ [4, 5-b] ピリジン (以下TU-199という) 100 g、乳糖 (200<sup>#</sup>) 500 g (DMV社製) の混合物を3%ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達 (株) 製・以下HPC-Lと略す) 水溶液200 mlを噴霧しながら被覆した後、乾燥・  
20    分級し20 ~ 42<sup>#</sup>の素顆粒1000 gを得た。この素顆粒に流動層コーティング装置 (フロイント社製・FLOW COATER MINI) を用いてアクリルポリマー系コーティング剤であるメタアクリル酸コポリマーLD (ローム アンド ハース社製・以下オイドラギットL30D-55と略す) 34部、マクロゴール6000を4部、水34部、を混  
25    合した液を素顆粒に対して30%コーティングし腸溶性顆粒を得た。こ

の腸溶性顆粒の溶出及び耐酸性の結果を表 1 に示す。

【表 1】

	溶出時間 (min)	硬度 (Kp)	崩壊時間 (min)	耐酸性 (%)	摩損度 (個)
腸溶性顆粒 (実施例 1)	24	---	---	0.7	---
実施例 1	25	3.7	1.5	2.1	3
実施例 2	25	6.2	1.2	1.8	0
比較例 1	35	4.0	7.0	15.7	4

この腸溶性顆粒 500 g に遠心流動型コーティング造粒装置を用いて乳糖 85 g を 3% HPC-L 水溶液 50 ml を噴霧しながら被覆した後、これを乾燥し、オーバーコート顆粒 1 とした。このオーバーコート顆粒 1 を 80 部、乾燥水酸化アルミニウムゲル（協和化学工業（株）製）14 部、クロスカルメロースナトリウム（旭化成工業（株）製）3 部、タルク 3 部の割合で混合しロータリー打錠機（菊水製作所（株）製・S-15 型）を用いて打錠圧 400 kg/cm<sup>2</sup> で圧縮し 7.5 mm φ、180 mg / 錠の錠剤を得た。

（実施例 2）

実施例 1 の錠剤を更に 60° で 2 時間乾燥した。実施例 1 及び 2 の溶出時間（ $T_{75\%}$ : min）・硬度（Kp）・崩壊時間（min）・耐酸性（%）・摩損度（個）の結果を表 1 に示す。

表 1 の実施例 1 から腸溶性顆粒は、打錠することで耐酸性が劣化したとその差は、わずかであった。また、75% 溶出時間に変化を認めなかった。

実施例 1 と 2 の比較では、腸溶性顆粒含有錠剤を乾燥することで硬度



の上昇を認め、摩損度試験の結果も向上した。

比較例 1 と実施例 1 との比較では、実施例 1 は非常に優れ溶出率と硬度の上昇及び崩壊時間の短縮、摩損度試験の結果の向上を認めた。また、第 1 図に示すとおり打錠時の錠剤重量のバラツキが小さく、打錠時間が長い場合でも錠剤重量は一定であった。

(比較例 1)

実施例 1 のオーバーコート顆粒 1 を 80 部、結晶セルロース 14 部、クロスカルメロースナトリウム 3 部、タルク 3 部の割合で混合し実施例 1 に準じて打錠乾燥した。実施例 2 と比較例 1 の重量変動の結果を図 1 に示した。

(実施例 3)

実施例 1 のオーバーコート顆粒 1 を 85 部、乾燥水酸化アルミニウムゲル 6 部、合成ヒドロタルサイト 3 部、クロスカルメロースナトリウム 3 部、タルク 3 部の割合で混合し実施例 1 に準じて打錠・乾燥した。実施例 3 の 75% 溶出時間・硬度・崩壊時間・耐酸性・摩損度試験の結果を表 2 に示す。

(実施例 4)

ノンパレル (32~42<sup>#</sup>) 500 g (フロイント産業 (株) 製) に多機能型転動流動層装置 ((株) パウレック製・MP-01 型、以下マルチプレックスという) を用いて TU-199 を 100 g、乾燥水酸化アルミニウムゲル 50 g、乳糖 450 g を含有する 3% HPC-L 懸濁液 1300 g を噴霧しながら被覆した後、乾燥・分級し 20~42<sup>#</sup> の素顆粒 1050 g を得た。マルチプレックスを用いてアクリルポリマー系コーティング剤オイドラギッド L30D-55 を 34 部、マクロゴール 6000 を 4 部、水 34 部、以上を混合した液を素顆粒に対して 30% コーティングし腸溶性顆粒を得た。この腸溶性顆粒 500 g にマルチプレックス

を用いて乳糖 85 g を含有する 3% HPC-L 懸濁液 175 g を噴霧しながら被覆した後、これを乾燥し、オーバーコート顆粒 2 とした。このオーバーコート顆粒 2 を実施例 1 に準じて打錠・乾燥した。

実施例 4 の 75% 溶出時間・硬度・崩壊時間・耐酸性・摩損度試験の結果を表 2 に示す。

【表 2】

	溶出時間 (min)	硬度 (Kp)	崩壊時間 (min)	耐酸性 (%)	摩損度 (個)
実施例 2	25	6.2	1.2	1.8	0
実施例 3	27	5.7	1.6	3.0	0
実施例 4	22	6.0	1.1	2.7	0

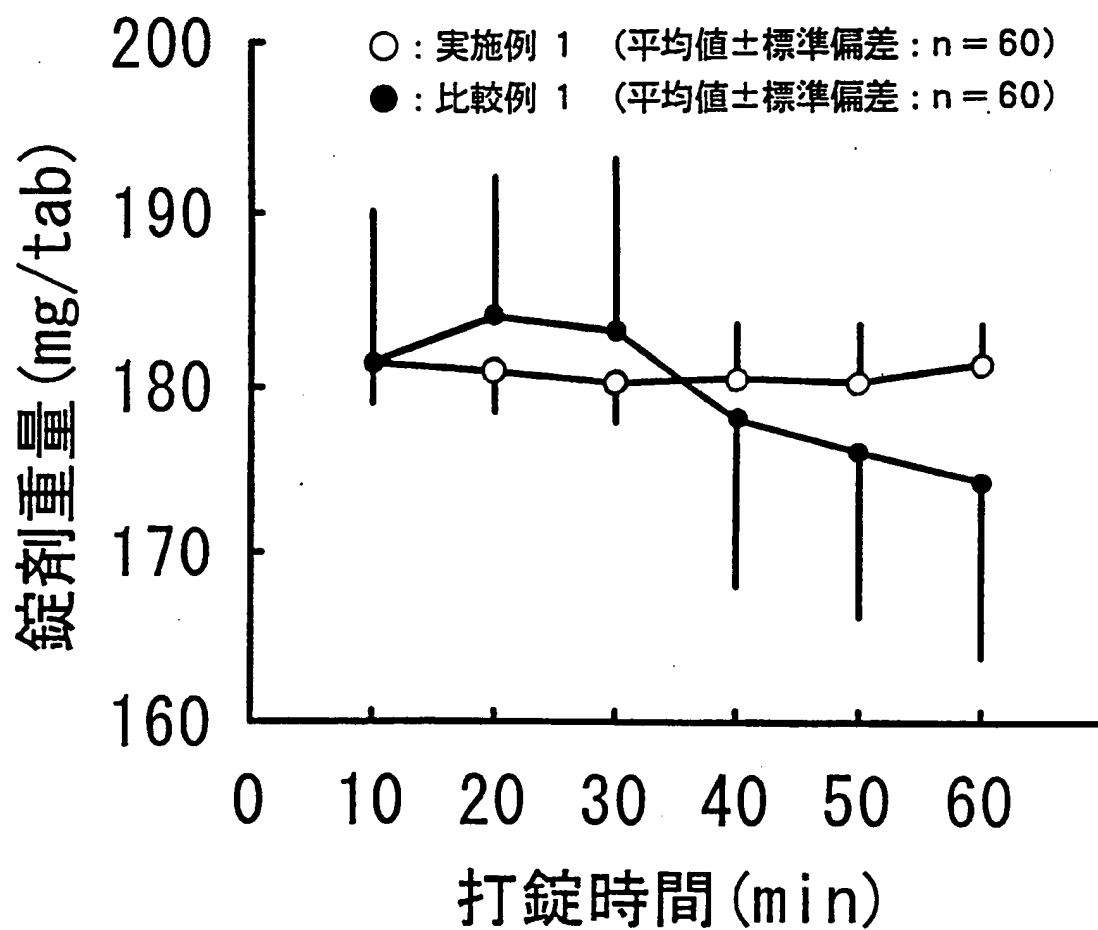
実施例 1 は顆粒含有率が 80%、実施例 3 は顆粒含有率が 85% である。また、実施例 4 はマルチプレックスを使用した各々、物性値は同様の値を示した。

## 請 求 の 範 囲

1. 主薬を含有する腸溶性顆粒に、合成ヒドロタルサイト、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、水酸化アルミナ・マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテートの内、1または2以上の組み合わせを配合した混合物を打錠した腸溶性顆粒含有錠剤。
2. 上記混合物が錠剤総重量に対し75～90%の比率で腸溶性顆粒を配合してなる請求項1の腸溶性顆粒含有錠剤。
3. 主薬を含有し錠剤総重量に対する配合比率が75～90%である腸溶性顆粒と、合成ヒドロタルサイトおよび乾燥水酸化アルミニウムゲルの混合物を打錠した腸溶性顆粒含有錠剤。
4. 腸溶性顆粒が腸溶性顆粒の処方総量に対し70～80%の素顆粒比率の腸溶性顆粒である請求項1、請求項2または請求項3の腸溶性顆粒含有錠剤。
5. 主薬が酸に不安定な薬物である請求項1、請求項2、請求項3または請求項4の腸溶性顆粒含有錠剤。
6. 主薬がプロトンポンプ阻害剤である請求項5の腸溶性顆粒含有錠剤。
7. 主薬が5-メトキシ-2-[[[4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル]スルフィニル]イミダゾ[4,5-b]ピリジンである請求項6の腸溶性顆粒含有錠剤

1/1

第 1 図



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01675

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> A61K9/20, A61K47/02, A61K9/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> A61K9/20-9/26, A61K47/00-47/02,  
A61K9/50-9/52, A61K31/435-31/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 61-221115 (Abbot Laboratories) October 1, 1986 (01. 10. 86) & EP, A, 196546 & US, A, 4874614	1
A	JP, A, 3-240724 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), October 28, 1991 (28. 10. 91), (Family: none)	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 30, 1994 (30. 11. 94)

Date of mailing of the international search report

December 20, 1994 (20. 12. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> A61K9/20, A61K47/02, A61K9/52

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>5</sup> A61K9/20-9/26, A61K47/00-47/02,  
A61K9/50-9/52, A61K31/435-31/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 61-221115 (アボット ラボラトリーズ), 1. 10月. 1986 (01. 10. 86) & EP, A, 196546 & US, A, 4874614	1
A	JP, A, 3-240724 (旭化成工業株式会社), 28. 10月. 1991 (28. 10. 91) (ファミリーなし)	1

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30. 11. 94

国際調査報告の発送日

20. 12. 94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

後 藤 圭 次

4 C 7 3 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3454